Münster 1935 79.4 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber den Einfluß des Jods auf die Sauerstoffzehrung überlebenden Gewebes.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Rudolf Lauten
Zahnarzt
aus Duisburg

1935

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. P. Esch

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß des Jods auf die Sauerstoffzehrung überlebenden Gewebes.

Ueber den Einfluß des Jods bzw. seiner Salze, der Jodide, auf die Oxydationsvorgänge im überlebenden Gewebe liegen bislang noch keine Versuche vor. Die Einwirkung der Jodide auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe ist in einer Arbeit von Schulte-Hostede[1]) im hiesigen Institut untersucht worden. Das wesentliche Ergebnis der Arbeit war der Nachweis, daß die Wirkungsrichtung der Jodide auf die Dehydrierung ganz von der Dosierung abhängig ist. Es zeigte sich, daß das Maximum der Hemmung oder Förderung nicht bei einer bestimmten Konzentration liegt, da sich selbst die Gewebe von verschiedenen artgleichen Tieren nicht einheitlich verhalten. Darüber hinaus werden auch die einzelnen Dehydrierungsvorgänge in verschiedenen Konzentrationsbereichen verschieden beeinflußt. Am klarsten ergibt sich die Wirkungskurve, wenn das Dehydrierungsvermögen überlebenden Gewebes ohne Zusätze geprüft wird: Hohe Konzentrationen wirken dabei hemmend auf das Dehydrierungsvermögen. Mit steigender Verdünnung schlägt die Hemmung in eine Förderung um.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu einer praktisch wichtigen Frage liefern, in welcher Weise große und kleine Jodgaben die Oxydationsvorgänge im Organismus beeinflussen.

Die Arbeiten von Dickel[2]) und Wulff[3]) hatten die Einwirkung von Thyroxin auf die Oxydationsvorgänge zum Gegenstand. In diesen Arbeiten wurde zum ersten Mal der Nachweis erbracht, daß das Thyroxin in sehr starken Verdünnungen (Maximum: $1 \cdot 10^{-16}$ bis $1 \cdot 10^{-14}$) die biologischen Oxydationsvorgänge durchschnittlich 30% steigert. Die klinische Erfahrung lehrt, daß die Hyperthreose durch Jodgaben günstig beeinflußt

---

[1]) G. Schulte-Hostede: Inaugural-Dissertation 1932, Münster/Westf.
[2]) H. Dickel: Inaugural-Dissertation, Münster/Westf. 1934.
[3]) H. Wulff: ebenda, 1934.

oder aber stark verschlechtert werden kann. Da sich beim Thyroxin gezeigt hatte, daß bereits enorme Verdünnungen wirksam sind und die Erfahrung gelehrt hat, daß minimale Jodgaben auf die hyperthreotische Stoffwechselstörung von Einfluß sind, war es notwendig, die Jodwirkung auf die Oxydationen zu prüfen, und zwar in einem möglichst großen Konzentrationsbereich. Nur auf diesem Wege ist es möglich, diejenigen Konzentrationen von Jodsalzen festzustellen, welche die Thyroxinwirkung antagonistisch oder synergisch beeinflussen.

Die Konzentration der zugesetzten Jodkalimenge in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen angegeben. Die Versuchsanordnung war die im hiesigen Institut übliche.

Die Stoffwechselwirkung einer chemischen Verbindung hängt ganz von ihrer Konzentration im Gewebe ab. Kleine Gaben wirken oft umgekehrt wie große. Um die Wirkungskurve eines Stoffes aufzustellen, ist es notwendig, die Veränderung des Stoffwechsels durch möglichst viele Konzentrationen zu untersuchen. In unseren Versuchen wurde im Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-20}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$ geprüft. Da aus äußeren Gründen mit der Warburg'schen Apparatur bei Anstellung von Doppelbestimmungen wie in unseren Versuchen gleichzeitig nur sechs verschiedene Konzentrationen neben dem Kontrollversuch auf ihre Stoffwechselwirkungen geprüft werden konnten, war es notwendig, die Versuche an den einzelnen Konzentrationsbereichen hintereinander anzustellen. Da fernerhin das Versuchsmaterial einheitlich sein und von denselben Tieren stammen mußte, wurde das Gewebe im Kühlschrank auf Eis aufbewahrt, weil sonst seine fermentative Wirksamkeit schnell verloren geht. Besonders geeignet zur Anstellung von Serienversuchen ist die Skelettmuskulatur von Frosch und Kaninchen. Die Sauerstoffzehrung bleibt bei diesen Geweben für längere Zeit konstant im Gegensatz zur Hundemuskulatur, deren Sauerstoffaufnahme schnell abfällt.

Die Tabellen 1—4 geben die Versuchsergebnisse wieder. Es sind einmal die aufgenommenen cmm Sauerstoff pro g und Stunde angegeben, ferner sind die Sauerstoffwerte der Zusatzversuche der besseren Uebersicht wegen auf den Kontrollversuch (ohne Zusatz von KJ) = 100 bezogen. Die gegenüber dem Kontrollversuch auftretenden Steigerungen oder Hemmungen der Sauerstoffaufnahme sind auf diese Weise leicht ersichtlich.

In Versuchen der Tabelle 1 wurde der Einfluß von KJ auf die Sauerstoffaufnahme von Froschmuskulatur untersucht.

Tabelle 1.

Muskel. Frosch.

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und Stunde		O_2 : % v. Kontrollversuch		
	1	2	1	1	Mittel
Kontrollversuch	250	261	100	100	100
KJ 1.10^{-20}	232	245	92	94	93
„ 1.10^{-19}	238	253	95	97	96
„ 1.10^{-18}	253	276	101	106	104
„ 1.10^{-17}	234	256	93	98	96
„ 1.10^{-16}	224	238	89	91	90
„ 1.10^{-15}	213	229	85	88	87
Kontrollversuch	254	258	100	100	100
KJ 1.10^{-15}	210	226	83	88	86
„ 1.10^{-14}	245	249	97	96	97
„ 1.10^{-13}	250	253	99	98	99
„ 1.10^{-12}	266	276	105	107	106
„ 1.10^{-11}	251	257	99	100	100
„ 1.10^{-10}	226	239	89	93	91
Kontrollversuch	251	259	100	100	100
KJ 1.10^{-10}	229	242	91	93	92
„ 1.10^{-9}	212	227	85	88	87
„ 1.10^{-8}	205	217	82	84	83
„ 1.10^{-7}	258	262	103	101	102
„ 1.10^{-6}	237	240	95	93	94
„ 1.10^{-5}	202	212	81	82	82

Wie die Versuche zeigen, besteht eine große Uebereinstimmung in der Jodwirkung in den beiden Versuchen.

Der Einfluß des Jods auf die Sauerstoffatmung besteht bei fast allen Konzentrationen in einer Hemmung der Sauerstoffaufnahme. Die Jodwirkung ist bereits bei der stärksten von uns verwendeten Verdünnung von $1 \cdot 10^{-20}$ nachweisbar. Im allgemeinen sind die auftretenden Hemmungen nicht sehr groß. Sie betragen maximal 18%. Die Wirkungskurve hat einen ausge-

sprochenen wellenförmigen Verlauf. Bei den stärksten Verdünnungen von $1 \cdot 10^{-20}$ ist die Sauerstoffaufnahme bereits herabgesetzt und zwar um 6—8%. Mit ansteigender Konzentration läßt die Hemmung nach und geht bei $1 \cdot 10^{-18}$ in eine leichte Steigerung über, fällt dann erneut bis $1 \cdot 10^{-15}$ ab. Bei $1 \cdot 10^{-12}$ tritt ein zweites Maximum der Sauerstoffaufnahme auf und bei $1 \cdot 10^{-8}$ erneut eine stärkere Hemmung ebenso wie auch bei der höchsten Konzentration von $1 \cdot 10^{-5}$. Bei der zwischen diesen

Tabelle 2.

Ausgewaschener Muskel. Kaninchen.
Bernsteinsäure-Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und Stunde		O_2 : % v. Kontrollversuch	
	1	2	1	2
Kontrollversuch	269	279	100	100
KJ 1.10^{-20}	225	256	84	92
„ 1.10^{-19}	228	268	85	96
„ 1.10^{-18}	231	305	86	110
„ 1.10^{-17}	235	278	87	99
„ 1.10^{-16}	276	271	103	97
„ 1.10^{-15}	254	245	94	88
Kontrollversuch	269	269	100	100
KJ 1.10^{-15}	249	232	93	86
„ 1.10^{-14}	256	242	95	90
„ 1.10^{-13}	265	261	99	97
„ 1.10^{-12}	277	274	103	102
„ 1.10^{-11}	267	267	99	99
„ 1.10^{-10}	262	238	98	88
Kontrollversuch	257	218	100	100
KJ 1.10^{-10}	248	189	97	87
„ 1.10^{-9}	224	179	87	82
„ 1.10^{-8}	217	165	85	76
„ 1.10^{-7}	263	220	103	101
„ 1.10^{-6}	240	196	94	90
„ 1.10^{-5}	212	162	82	74

Tabelle 3.

Ausgewaschener Muskel. Kaninchen.
Hexosediphosphat-Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm O_2 pro g und Stunde		O_2 : % v. Kontrollversuch		
	1	2	1	2	Mittel
Kontrollversuch	218	279	100	100	100
KJ 1.10^{-20}	179	245	82	88	85
„ 1.10^{-19}	193	260	89	93	91
„ 1.10^{-18}	224	309	103	110	107
„ 1.10^{-17}	216	266	99	96	98
„ 1.10^{-16}	204	237	94	85	90
„ 1.10^{-15}	176	226	81	81	81
Kontrollversuch	222	276	100	100	100
KJ 1.10^{-15}	192	223	87	81	84
„ 1.10^{-14}	212	246	96	89	93
„ 1.10^{-13}	217	265	98	96	97
„ 1.10^{-12}	234	296	105	108	107
„ 1.10^{-11}	224	271	101	98	100
„ 1.10^{-10}	202	234	91	85	88
Kontrollversuch	229	203	100	100	100
KJ 1.10^{-10}	210	170	92	84	88
„ 1.10^{-9}	197	153	86	75	81
„ 1.10^{-8}	191	144	84	71	78
„ 1.10^{-7}	242	216	105	107	106
„ 1.10^{-6}	222	182	97	89	93
„ 1.10^{-5}	215	153	94	75	85

beiden Konzentrationen gelegenen Verdünnung von 1.10^{-7} liegen die Sauerstoffwerte höher als beim Kontrollversuch. Die durch das KJ hervorgerufenen Steigerungen der Sauerstoffaufnahme sind nur gering und gehen nicht über 7% hinaus.

Bei der Stoffwechselwirkung des Jods zeigt sich die merkwürdige Tatsache, daß sehr starke Verdünnungen, mittlere Verdünnungen und hohe Konzentrationen die gleiche Endwirkung

auf die Sauerstoffaufnahme des Gewebes hervorrufen. Sie findet sowohl in einer Steigerung wie auch in einer Hemmung der Sauerstoffaufnahme ihren Ausdruck.

Die folgenden Versuche (Tabelle 2—4) zeigen prinzipiell das gleiche Wirkungsbild.

Tabelle 4.

Ausgewaschener Muskel. Kaninchen.

Glyzerinphosphat-Zusatz.

Versuchsanordnung	cmm 0_2 pro g und Stunde	0_2 : % v. Kontrollversuch
	1	1
Kontrollversuch	240	100
KJ 1.10^{-20}	214	89
„ 1.10^{-19}	220	92
„ 1.10^{-18}	227	94
„ 1.10^{-17}	238	99
„ 1.10^{-16}	251	105
„ 1.10^{-15}	223	93
Kontrollversuch	223	100
KJ 1.10^{-15}	214	92
„ 1.10^{-14}	205	88
„ 1.10^{-13}	231	99
„ 1.10^{-12}	238	102
„ 1.10^{-11}	227	97
„ 1.10^{-10}	199	86
Kontrollvers.	255	100
KJ 1.10^{-10}	223	88
„ 1.10^{-9}	216	85
„ 1.10^{-8}	210	82
„ 1.10^{-7}	255	100
„ 1.10^{-6}	237	93
„ 1.10^{-5}	219	86

Es wurde hier die Oxydation von Bernsteinsäure, Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat der stark mit Wasser ausgewaschenen Kaninchenmuskulatur untersucht. Die Versuchsergebnisse sind insofern einfach zu deuten, weil nur der Abbau der zugesetzten Verbindung zur Untersuchung kommt. Die beobachtete Sauerstoffaufnahme bezieht sich lediglich auf die Oxydation der zugesetzten Verbindung, da alle übrigen im Gewebe präformierten Brennstoffe durch das Auswaschen entfernt sind. Die Maxima der Sauerstoffwerte liegen im allgemeinen für die Oxydation der drei Verbindungen bei den gleichen Jodkonzentrationen und zwar liegt das erste Maximum bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-18}$, das zweite bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-12}$, das dritte von $1 \cdot 10^{-7}$. Skelettmuskulatur von verschiedenen Tieren weist lediglich mit sehr starken Verdünnungen kleine Schwankungen in der Förderung der Konzentration auf. Im ersten Bernsteinsäureversuch und im Glyzerinphosphatversuch ist $1 \cdot 10^{-16}$ die steigernde Konzentration. Die prozentualen Steigerungen der Sauerstoffaufnahme sind auch in diesem Versuch nicht sehr groß. Sie betragen maximal 10% gegenüber dem Kontrollversuch. Auch die Minima der Sauerstoffwerte entsprechen sich in allen Versuchen und sind bei allen geprüften fermentativen Abbauvorgängen von annähernd der gleichen Größenordnung (bis über 20%).

Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß das Wirkungsbild der Jodwirkung trotz des eigenartigen Verlaufs der Wirkungskurve in allen Versuchen sehr einheitlich ist.

In unseren Versuchen hatte sich gezeigt, daß der Einfluß von Jod auf die Oxydationsvorgänge bereits in sehr starken Verdünnungen nachweisbar ist. Je nach der Konzentration der zur Wirkung komenden Jodmengen ist die Sauerstoffaufnahme des Gewebes vermehrt oder herabgesetzt.

In den in Tabelle 5 und 6 wiedergegebenen Versuchen wurden eine Reihe von weiteren Oxydationsvorgängen auf ihre Einflußbarkeit durch Jod untersucht und zwar die Oxydation der Glukose durch Herzmuskelgewebe und Hirngewebe, ferner die Oxydation der Milchsäure und des Glykogens durch Skelettmuskulatur und die Sauerstoffzehrung der Leber.

Wie in den bisher beschriebenen Versuchen, so finden wir auch hier Steigerungen der Sauerstoffaufnahme in dem Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-18}$ bis $1 \cdot 10^{-15}$ KJ. Die maximalen Förderungen erreichen Werte von rund 20%. Die Hemmungen auf die Oxydationsvorgänge sind gleichfalls von derselben Größenordnung wie in den früher beschriebenen Versuchen.

Tabelle 5a.

cmm O_2 pro g und Stunde

Nr.	Konzentration							Organ	Zusatz	Versuchstier
	0,0	1.10^{-18}	1.10^{-17}	1.10^{-16}	1.10^{-15}	1.10^{-14}	1.10^{-13}			
1	283	273	253	295	280	275	266	Leber	—	Hund
2	244	256	235	223	223	227	232	„	—	Kaninch.
3	290	263	257	329	296	288	273	Mus-	—	Frosch
4	430	418	388	444	425	420	385	kel	—	Hund
5	432	418	396	452	428	404	385	„	Laktat	Frosch
6	333	340	325	323	317	326	331	„	—	„
7	309	297	268	321	307	302	294	„	Glyko-	„
8	384	352	312	456	372	352	340	„	gen	Hund
9	276	290	283	284	270	271	275	„	„	Frosch
10	276	270	260	294	280	270	260	Herz	Glu-	Hund
11	244	232	242	257	242	230	209	„	kose	Kaninch.
12	248	242	231	243	262	247	236	Hirn	„	Hund
13	229	210	223	246	227	214	206	„	„	Kaninch.

Tabelle 5b.

O_2 : % vom Kontrollversuch

Nr.	Konzentration						Organ	Zusatz	Versuchstier
	1.10^{-18}	1.10^{-17}	1.10^{-16}	1.10^{-15}	1.10^{-14}	1.10^{-13}			
1	97	90	104	99	97	94	Leber	—	Hund
2	105	96	92	92	93	95	„	—	Kaninch.
3	91	85	114	102	108	95	Muskel	—	Frosch
4	97	90	103	99	98	50	„	—	Hund
5	97	92	104	99	93	84	„	Laktat	Frosch
6	102	98	97	95	98	99	„	„	„
7	96	87	104	99	98	95	„	Glykogen	„
8	92	81	119	97	92	89	„	„	Hund
9	105	102	102	98	98	99	„	„	Frosch
10	98	94	106	101	98	94	Herz	Glukose	Hund
11	95	99	105	99	94	90	„	„	Kaninch.
12	98	93	98	106	100	96	Hirn	„	Hund
13	92	98	107	99	94	90	„	„	Kaninch.

Tabelle 6.

Nr.	Konzentration						Organ	Zusatz	Versuchstier
	0,0	1.10^{-18}	1.10^{-16}	1.10^{-14}	1.10^{-12}	1.10^{-10}			
	cmm O_2 pro g und Stunde								
1	229	224	254	229	216	215	Leber	—	Kaninch.
2	188	207	225	209	187	170	Muskel	—	Frosch
3	206	230	251	225	220	198	„	Laktat	„
4	322	323	351	342	337	318	„	Glykogen	„
	O_2 : % vom Kontrollversuch								
1	100	98	111	100	94	95	Leber	—	Kaninch.
2	100	110	120	111	100	90	Muskel	—	Frosch
3	100	111	122	109	107	96	„	Laktat	„
4	100	100	109	106	104	98	„	Glykogen	„

Aus den Versuchen geht hervor, daß die einzelnen fermentativen Oxydationsvorgänge durch Jod in der gleichen Richtung beeinflußt werden, ähnlich wie das auch für das Thyroxin der Fall ist. Das Jod unterscheidet sich dadurch von fast allen bisher geprüften Pharmacis, die auf die einzelnen fermentativen Vorgänge nicht einheitlich einwirken. Erinnert sei hier vor allem an die Digitalisglykoside, die ganz allgemein die Glykogenoxydation verschlechtern und die Glukoseoxydation bei bestimmten Konzentrationen erheblich steigern.

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von KJ auf eine Reihe von biologischen Oxydationsvorgängen im Gewebe geprüft. Die Konzentrationen der zugesetzten KJ-Lösungen betrugen $1 \cdot 10^{-20}$ bis $1 \cdot 10^{-5}$. Die Jodwirkung ist bereits in stärksten Verdünnungen deutlich nachweisbar. Je nach der zur Wirkung kommenden Jodkonzentration sind die Oxydationsvorgänge gesteigert oder herabgesetzt. Der Verlauf der Wirkungskurve ist in allen Fällen sehr einheitlich. Es treten drei Maxima der Sauerstoffzehrung auf. Das erste Maximum liegt bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-7}$ KJ, das zweite Maximum bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-12}$, das dritte Maximum in einem Konzentrationsbereich von $1 \cdot 10^{-18}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$. Die gegenüber dem Kontrollversuch gesteigerten Sauerstoffwerte sind zumeist nicht sehr hoch und betragen im allgemeinen nur 5—10%. (Maximal 22%). Die Hemmungen der Sauestoffaufnahme sind erheblich höher als die Steigerungen. Bei den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-15}$, $1 \cdot 10^{-8}$ und $1 \cdot 10^{-5}$ ist die Sauerstoffatmung besonders stark herabgesetzt. Die Hemmungen können bis zu annähernd 30% betragen.

Die Grundwirkung des Jods besteht in einer Herabsetzung der Sauerstoffatmung. Da bei gewissen Konzentrationen die Oxydationsvorgänge beschleunigt verlaufen, so ergibt dieses Verhalten des Jods auf den Stoffwechsel einen Hinweis dafür, daß die Jodmedikation bei der Hyperthyreose einmal sehr von Nutzen, in anderen Fällen wiederum sehr schädlich sein kann. Bei der therapeutischen Verwendung des Jods bereitet die richtige Dosierung große Schwierigkeiten. Die therapeutische Darreichung müßte derart dosiert werden, daß im Organismus sich nicht die oxydationssteigernden Konzentrationen einstellen können. Besonders gehen diese Schwierigkeiten aus Versuchen hervor, die Haarmann [4]) über die Wirkung des Thyroxins auf den anaeroben Abbau der Kohlehydrate im überlebenden Warmblütergewebe angestellt hat. Nach Abschluß der Untersuchungen kann zu dieser Frage näher Stellung genommen werden.

[4]) Haarmann, unveröffentlicht.

Lebenslauf.

Am 29. Oktober 1908 wurde ich als Sohn des Konrektors Josef Lauten in Duisburg geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf die Oberrealschule zu Duisburg, die ich Ostern 1929 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im gleichen Sommerhalbjahr begann ich mit dem zahnmedizinischen Studium an der Universität Bonn. Vom 4. Semester ab besuchte ich die Westfälische Wilhelms-Universität zu Münster, wo ich 1931 die zahnärztliche Vorprüfung und 1933 das zahnärztliche Staatsexamen bestand.